

# 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症及び参考疾患の 全国疫学調査結果

黒沢美智子 (順天堂大学医学部衛生学)、池田 志孝 (順天堂大学医学部皮膚科)、玉腰暁子 (名古屋大学大学院医学研究科健康社会医学予防医学/医学推計・判断学)、川村 孝 (京都大学保健管理センター)、稲葉 裕 (順天堂大学医学部衛生学)、北島康雄 (岐阜大学医学部皮膚科)、松葉 剛 (順天堂大学医学部衛生学)

## 研究要旨

全国の多施設を対象に患者数の推定と2次調査によって得られた臨床所見の結果から臨床疫学像を明らかにする事を目的とする。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の診断基準が作成され、特定疾患の疫学に関する研究班と共同で「全国疫学調査マニュアル」に基づいて実施した。対象は2002年1年間の受療患者とし、全国の病院から病床規模別に層化無作為抽出した皮膚科計802科に2003年1月に患者数推計のための一次調査を実施した。参考疾患として、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(NBCIE)、葉状魚鱗癬(LI)、家族性天疱瘡の一次調査も合わせて実施した。参考疾患は二次調査の対象とせず、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症患者ありと回答のあった施設を二次調査対象とした。二次調査は主任研究者所属施設の倫理審査の承認を得て実施した。一次調査の返送数は507科、回収率は63.2%であった。回収された二次調査票28例から対象期間外の不適格例を除き、2002年1年間に水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症により全国の病院を受療した患者数は63人(95%信頼区間41-86人)と推計された。

## 目的

全国の多施設を対象に水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の患者数の推計と二次調査によって得られた臨床所見の結果から臨床疫学像を明らかにすることを目的とする。参考疾患として非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(NBCIE)、葉状魚鱗癬(LI)、家族性天疱瘡の患者数についても調査する。

## 方法

本調査は特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者:稲葉 裕)と共同で「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査

マニュアル」<sup>1)</sup>に基づいて実施された。

今回の調査にあたってはまず水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の診断基準が作成された。対象は2002年1年間の受療患者とし、2003年1月に患者数推計のための一次調査を実施した。一次調査では調査依頼状、診断基準、返信用ハガキを送付した。

前出のマニュアルに添って全国の病院から病床規模別に層化無作為抽出した皮膚科は計807科である。

一次調査で水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症患者なしの回答があった施設には礼状を送付し、患者ありと回答のあった施設を二次調査対象とした。2月末日までに一次調査未回収の施設に督促状を送付した。二次調査の実施計

画は本班と疫学班の主任研究者所属施設(岐阜大学及び順天堂大学)の倫理委員会で審査を受け、承認後の7月に2次調査を開始、8月末まで回収した。10月に二次調査票未回収の施設に督促状、その他の施設に礼状を送付した。(添付資料Iの1~3)

一次調査で得られた報告患者数をもとに未回答施設を考慮した推計患者数をマニュアルに添って算出した。二次調査結果からは当該疾患の臨床疫学像を把握するものである。

## 結 果

病床規模別の対象率、抽出率、抽出数、報告患者数を表1に示す。

調査対象802科のうち、507科より回答があり、回収率は63.2%、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の報告患者数は38名であった。返送された二次調査票28例に重複例、他疾患報告例はなかったが、対象期間外の不適格例が3例あった。この成績に基づき2002年1年間に水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症により全国の病院を受療した患者数は63人(95%信頼区間41-86人)と推計された。

また、参考疾患について2002年1年間に

全国の病院を受療した患者数の推計をし、下記のような結果を得た。非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(NBCIE)113名(95%信頼区間46~179名)、葉状魚鱗癬(LI)33名(95%信頼区間23~43名)、家族性天疱瘡250名(95%信頼区間194~305名)。ただし、3疾患は2次調査を実施していないため、参考推計として、示した。

## 結 論

特定疾患の疫学に関する研究班と共同で水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の全国疫学調査を実施し、当該疾患の患者数を推計した。3疾患の患者数についても参考推計を行った。

## 参考文献

- 1). 大野良之他編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班、名古屋,1994.

表1 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症及び参考疾患の全国疫学調査一次調査結果

皮膚科	規模	対象数	抽出率	抽出数	返送数	返送率	BCIE報告患者数			NBCIE報告患者数			LI報告患者数			家族性天疱瘡報告患者数		
							男	女	計	男	女	計	男	女	計	男	女	計
	20-99床	899	6.2%	56	27	48.2%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100-199床	597	9.9%	59	25	42.4%	0	0	0	1	1	2	0	0	0	1	0	1
	200-299床	359	19.8%	71	35	49.3%	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1
	300-399床	330	39.7%	131	79	60.3%	1	1	2	0	3	3	0	1	1	2	2	4
	400-499床	176	80.1%	141	84	59.6%	1	0	1	0	1	1	2	1	3	7	5	12
	500床以上	229	100.0%	229	162	70.7%	2	5	7	3	10	13	2	2	4	26	19	45
	大学病院	115	100.0%	115	95	82.6%	16	11	27	7	11	18	12	2	14	58	33	91
	計	2705		802	507	63.2%	21	17	38	12	26	38	16	6	22	95	59	154

BCIE : 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

NBCIE : 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

LI : 葉状魚鱗癬

# ベーチェット病の全国疫学調査

黒沢美智子、稲葉 裕、松葉 剛 (順天堂大学医学部衛生学)、

西部明子、金子史男 (福島医科大学医学部・皮膚科)、

玉腰暁子 (名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻社会生命科学講座

/医学推計・判断学)、

川村 孝 (京都大学・保健管理センター)

## 研究要旨

全国の多施設を対象に患者数の推定と2次調査によって臨床疫学像を明らかにすることを目的とする。また同意の得られた患者に対して予後とQOLの調査を実施する。本調査は特定疾患の疫学に関する研究班と共同で実施し、一次調査対象者は2002年1年間の受療患者で、調査対象科は内科(膠原病科、リウマチ科含む)、眼科、皮膚科とし、特別階層として20床以上の眼科、皮膚科病院とした。全国の病院から病床規模別に層化無作為抽出した計2,914科を対象医療機関とし、2003年1月に一次調査を開始した。一次調査でベーチェット病患者ありと回答のあった施設を二次調査対象とし11月に調査を開始した。予後・QOL調査は約5年間追跡する。一次調査の回収数は1674科(回収率57.4%)、報告患者数は7652例であった。2002年1年間の全国のベーチェット病受療患者数は16400人と推計されたが、今後二次調査票より不適格例、重複例を確認し、95%信頼区間とともに推計患者数を報告する予定である。また、疾患の臨床疫学像、予後とQOL調査の分析も開始する予定である。

## 目 的

全国の多施設を対象にベーチェット病の患者数の推計と2次調査によって得られた臨床所見の結果から臨床疫学像を明らかにすることを目的とする。また、二次調査で同意の得られた対象者については今後5年間の予定で予後とQOLの調査を実施する。

## 方 法

本調査はベーチェット病研究班(主任研究者:金子史男)と共同で行うもので、一次調査と二次調査は「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」<sup>1)</sup>に基づいて実施している。

一次調査の対象は2002年1月1日～2002年12月31までの1年間の受療患者とし、調査対象科は内科(膠原病科、リウマチ科を含む)、眼科、皮膚科とし、特別階層として20床以上の眼科、皮膚科病院とした。前出のマニュアルに添って全国の病

院から病床規模別に層化無作為抽出した計2914科を対象医療施設とし、2003年1月に患者数推計のための一次調査を開始した。一次調査では調査依頼状、診断基準、返信用ハガキを送付し、2月末日までに未回収の施設には督促状を送付した。

一次調査で得られた報告患者数をもとに未回答施設を考慮した推計患者数をマニュアルに添って算出する。一次調査でベーチェット病患者なしの回答があった施設には礼状を送付し、患者ありと回答のあった施設を二次調査対象とした。その際、30例以上報告のあった施設については、担当医の負担を考慮し、ほぼ半分の患者について個人票の記入を依頼した。患者数約半数の無作為抽出の標準法として患者誕生日の奇数日抽出法を提示した(資料1-6)。二次調査結果により臨床疫学像を把握する。

予後・QOL調査(資料7-12)は二次調査対象者のうち同意の得られた患者とし、今後5年間の予定で追跡する。2003年6月に予後・QOL調査への参加

問い合わせをし、192施設から「参加」の回答があった。二次調査、予後・QOL調査の実施計画は9-10月に本班と疫学班の主任研究者所属施設(福島医科大学及び順天堂大学)の倫理委員会より承認が得られ、11月に調査を開始した。

## 結 果

病床規模別の対象数、抽出率、抽出数、各疾患の報告患者数を表1に示す。一次調査の回収数は1674科(回収率57.4%)、報告患者数は7652例であった。2002年1年間の全国のペーチェット病受療患者数は16400人と推計された。1991の全国調査では推計患者数は18400人なので<sup>2)</sup>、やや減少傾向を示した。今後二次調査票より不適格例、重複例を確認し、推計患者数と95%信頼区間を報告する予定である。また、二次調査結果から疾患の臨床疫学像を明らかにし、更に前回の全国疫学調査結果と比較する。予後とQOL調査の分析も開始

する予定である。

## 結 論

ペーチェット病研究班と共同でペーチェット病の全国疫学調査を実施した。2002年1年間の全国のペーチェット病受療患者数は16400人と推計されたが、今後、二次調査票より不適格例、重複例を確認し、95%信頼区間とともに推計患者数を報告する予定である。また、二次調査結果から疾患の臨床疫学像、予後とQOL調査の分析も開始する。

## 参考文献

- 1)大野良之他編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1994.
- 2)総編集大野良之他. 難病の最新情報. 南山堂、東京、106-110, 2000.

表1 ベーチェット病全国疫学調査一次調査の対象数、抽出率、報告患者数

対象科	規模	対象数	抽出数	抽出率	区送あり	患者あり	男	女性別不明	合計	
皮膚科	20- 99床	897	56	6.2	29	5	1	5	0	6
	100-199床	597	59	9.9	25	4	4	2	0	6
	200-299床	359	71	19.8	36	16	11	15	0	26
	300-399床	330	131	39.7	78	40	32	56	0	88
	400-499床	176	141	80.1	77	51	63	145	0	208
	500床以上	229	229	100.0	151	118	189	415	0	604
	特別階層	2	2	100.0	2	1	0	1	0	1
	大学病院	115	115	100.0	89	69	221	377	3	601
小計		2705	804		487	304	521	1016	3	1540
内科	20- 99床	3280	164	5.0	101	14	7	15	0	22
	100-199床	1542	151	9.8	70	10	11	13	0	24
	200-299床	622	124	19.9	54	21	31	42	0	73
	300-399床	406	162	39.9	83	42	58	79	4	141
	400-499床	205	164	80.0	79	41	72	92	4	168
	500床以上	243	243	100.0	119	76	215	301	23	539
	特別階層	0	0		0	0	0	0	0	0
	大学病院	235	235	100.0	177	123	712	959	5	1676
小計		6533	1243		683	327	1106	1501	36	2643
眼科	20- 99床	443	56	12.6	28	5	3	3	0	6
	100-199床	538	54	10.0	30	9	9	7	0	16
	200-299床	414	83	20.0	41	17	22	24	0	46
	300-399床	346	138	39.9	82	47	95	76	0	171
	400-499床	180	144	80.0	91	62	144	119	0	263
	500床以上	231	231	100.0	123	86	299	263	21	583
	特別階層	38	38	100.0	27	17	71	66	0	137
	大学病院	123	123	100.0	82	67	1336	911	0	2247
小計		2313	867		504	310	1979	1469	21	3469
合計		11551	2914		1674	941	3606	3986	60	7652

---

## 4. 「難病30年のまとめ」作成

---

# 「難病30年の研究成果」の編集

永井 正規、柴崎 智美（埼玉医科大学・公衆衛生学）

## 研究要旨

特定疾患に関する臨床研究班 37 班の主任研究者の協力のもと、難病の研究成果に関する調査を実施した。全 37 班の協力が得られ、ほぼ全疾患について研究成果に関するまとめを作成することができた。各主任研究者によって基準が異なっている可能性もあるが、研究班スタート時、10 年前、現在の変化が明らかになり、難病研究の成果を確認できた。特に、病因の解明、診断基準については、研究の成果が大いに見られ、病因不明は 117 疾患中 12 疾患、診断基準無しは 11 疾患と多くの疾患で病因の解明、診断基準の整備が行われた。治療については、治療法の開発は進んでいるもののまだ約 6 割の疾患で未確立であり、今後治療についての研究がさらに期待される。今年度中に「難病 30 年の研究成果」として報告書を作成する予定である。

## はじめに

1972 年（昭和 47 年）に始められた旧厚生省（現厚生労働省）の難病対策は、2002 年（平成 14 年）に 30 年を迎えた。当初の対象疾患、8 研究班 8 疾患は、現在では 37 研究班 118 疾患に拡げられ、医療受給対象疾患も 45 疾患となった。すでに、1994 年には、「難病 20 年の歩み」<sup>1)</sup>として難病対策開始 20 年間の難病の研究成果に関する報告書を厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班が報告しているが、さらに 10 年が経過し、近年特に研究面で大きな進歩が認められている。そこで、30 年間の難病研究の成果を明らかにすることを目的として、疾患を対象とする研究班の主任研究者に対して質問票調査を実施し、研究班スタート時と 10 年前、最近の成果を、疾患毎に病因・診断、治療法、予後および患者数について回答していただいた。病因、診断基準、治療方法、予後、患者数に関する項目毎に成果の概要を報告する。

## 方 法

### 1. 調査内容

特定疾患の疫学に関する研究班から、特定疾患を対象とする臨床研究班 37 班の主

任研究者に対して調査票一式（添付資料参照）と返信用封筒を送付し、主任研究者の責任で研究班スタート時、10 年前、最近の成果の比較を、病因、診断、治療法、予後および患者数について回答していただいた。調査票は、研究成果に関する自由記載方式の質問票と選択式の調査票の 2 種類である。

### 2. 編集方法

選択式の調査票に関しては、疾患別の一覧表を作成すると同時に、病因、診断基準、治療法、予後および患者数に関する概要を記述する。自由記載方式の調査票に関しては、疾患毎に詳細に回答されたものをそのまま掲載する。

## 結 果

### 1. 回答状況

臨床研究班 37 班 118 疾患のうち 3 疾患（成人スティル病、前縦靭帯骨化症、ペルオキシソーム病）は、臨床班が研究対象としていないなどの理由から回答が得られなかった。また、118 疾患以外に 2 疾患（溶血性貧血、正常圧水頭症）については、病態の異なる疾患の総称が研究対象疾患名となっていたため、それぞれが 2 疾患に細分



類されて回答された。回答された疾患数は117である。

## 2. 研究成果の概要

### (1) 病因について

研究班スタート時点は、疾患毎に異なっているが、スタート時点で病因不明は75疾患、一部解明は38疾患、ほぼ解明されていた疾患は4疾患（クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、致死性家族性不眠症、進行性多巣性白質脳症）であり、全体が解明されていた疾患はなかった。10年前には病因不明は39疾患、一部解明は72疾患、ほぼ解明は5疾患であり、全体が解明されていた疾患はなかった。現在では、病因不明は12疾患、一部解明は85疾患、ほぼ解明は19疾患、全体が解明が1疾患（副腎酵素欠損症）となっており、病因の解明が進んでいる。（表1）

### (2) 診断基準について

スタート時に診断基準の無かった疾患が73疾患で、一般医でも診断可能であった疾患は5疾患となっているが、現在では診断基準無しは11疾患となっており9割以上の疾患で診断基準が作成されている。しかも、一般医でも診断可能な診断基準であるものが45と診断が容易にできるようになっている。（表2）

### (3) 治療について

スタート時に根治治療が確立していたのは2疾患（プロラクチン分泌不全症、原発性アルドステロン症）で、ある程度確立を含めても10疾患であったのに対して、現在ではほぼ確立12疾患、ある程度確立31疾患となっている。しかし、74疾患で未確立、今後根治治療の可能性無しが24疾患となっており、治療に関しては、今後の研究が期待される。（表3）

### (4) ADL、QOL、生命予後について

ADLについてはある程度以上その低下を予防する方法が現在確立しているのは全体の約7割である。また、QOL、生命予後についても10年前と比較して改善している疾患がQOLで74疾患、生命予後で62疾患と改善が見られている。

### (5) 推計患者について

全体の約72%で推計患者数を把握している。把握の方法としては、疫学に関する研究班との共同研究として実施されている全国疫学調査による年間推定受療患者数をあげている疾患、臨床個人調査票等の受給者をあげている疾患、あるいは剖検例や学会抄録、検査依頼患者数等をあげる疾患様々である。また、最近の患者数の動向については35%の疾患が増加、60.7%が不変である。

表1 病因の解明について

	不明	一部解明	ほぼ解明	全体が解明	白紙ほか
スタート時	75 (64.1%)	38 (32.5%)	4 (3.4%)	0 (0%)	0 (0%)
10年前	39 (33.3%)	72 (61.5%)	5 (4.3%)	0 (0%)	1 (0.1%)
現在	12 (10.3%)	85 (72.6%)	19 (16.2%)	1 (0.1%)	0 (0%)

表2 診断基準について

	なし	専門医で診断可能	一般医で診断可能
スタート時	73 (62.4%)	39 (33.3%)	5 (4.3%)
10年前	32 (27.6%)	61 (52.6%)	23 (19.8%)
現在	11 (9.4%)	61 (52.1%)	45 (38.5%)

表3 根治治療について

	未確立	ある程度確立	ほぼ確立
スタート時	106 (91.4%)	8 (6.9%)	2 (1.7%)
10年前	88 (75.9%)	22 (18.9%)	6 (5.2%)
現在	74 (63.2%)	31 (26.5%)	12 (10.3%)

### まとめ

特定疾患に関する臨床研究班 37 班の主任研究者の協力のもと、難病の研究成果に関する調査を実施した。全 37 班の協力が得られ、ほぼ全疾患について研究成果に関するまとめを作成することができた。詳細な疾患毎の個別の記述に関しては、各主任研究者によって記述された量、質に差が見られた。また選択式の調査票についても、主任研究者の考え方によって、選択の基準が異なっている可能性もあるが、研究班スタート時、10 年前、現在の変化が明らかになり、難病研究の成果を確認できた。

特に、病因の解明、診断基準については、研究の成果が大いに見られ、病因不明は

118 疾患中 12 疾患、診断基準無しは 11 疾患と多くの疾患で病因の解明、診断基準の整備が行われた。治療については、治療法の開発は進んでいるもののまだ約 6 割の疾患で未確立であり、今後治療についての研究がさらに期待される。今年度中に「難病 30 年の研究成果」として報告書を作成する予定である。

### 文 献

- 1) 稲葉 裕, 大野良之編集: 難病 20 年の歩み難病の研究成果に関する調査報告書. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 (班長大野良之). 1994.

---

## 5. 予 後 調 査

---

# IgA 腎症患者の予後調査-7年間の追跡調査と そのデータにもとづく予後予測スコア-

若井 建志（愛知県がんセンター研究所・疫学・予防部、  
名古屋大学大学院医学系研究科・予防医学／医学推計・判  
断学）、  
川村 孝（京都大学・保健管理センター）、  
遠藤 正之、堺 秀人（東海大学医学部・腎代謝内科）、  
富野 康日己（順天堂大学医学部・腎臓内科）、  
玉腰 暁子（名古屋大学大学院医学系研究科・予防医学／  
医学推計・判断学）、  
稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）

IgA 腎症の腎機能予後を予測することを目的に、1995年の全国疫学調査で把握された患者の一部について予後調査を実施した。調査は主治医への郵送法で1997年、1999年、2002年に行い、必要な予後情報が得られた2,269人（平均観察期間63.1ヵ月）を分析対象とした。全国調査時点で血清クレアチニン値が上昇している場合の7年累積透析導入率は高く、値が1.26-1.67 mg/dlの場合でも25.9%に達した。比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、収縮期血圧高値、高度蛋白尿、軽度尿潜血、血清総蛋白低値、血清クレアチニン高値、重症度の高い初回腎生検所見が、慢性透析療法導入の独立した危険因子として認められた。さらに、上記の予後要因に性、年齢を加えた8項目のスコアを合計することにより、個人の7年間の透析導入リスクを推定する予後予測スコアを作成した。予測リスクと観察値の対応は良好であった。

## 目 的

IgA 腎症患者の一部は慢性透析療法を必要とする末期腎不全に進行することが知られており、10年間の腎生存率は57-94%と報告されている<sup>1,2)</sup>。したがって本症の腎機能予後を予測することは、治療方針決定の上できわめて重要である。そのため、われわれは全国疫学調査で把握されたIgA腎症患者の予後調査を継続している<sup>3,4)</sup>。

今回はより長期にわたる腎機能予後を明らかにするため、3回目の予後調査を実施し、追跡期間を約7年間に延長した。また、以前に4年間の予後調査データから作成した、慢性透析療法導入に関する予後予測スコア<sup>5)</sup>を、追跡期間を延長したデータにも

とづいて改訂し、より長期の予後予測を試みた。

## 対象と方法

厚生科学研究・特定疾患の疫学に関する研究班と進行性腎障害に関する調査研究班は、1995年に全国の病院から抽出した内科・腎臓内科・小児科を対象にIgA腎症の全国疫学調査を実施した<sup>6)</sup>。この調査では腎生検にて診断されたIgA腎症患者5,324人が同定された。調査効率や回答する医師の負担を考慮し、このうち3,409人を予後調査の対象患者として選択した。予後要因に関する臨床データ（全国調査時、腎生検については初回生検時）は医療記録から取

集し、初回腎生検所見の分類は進行性腎障害に関する調査研究班の基準<sup>7)</sup>によった。

これまでの予後調査は1997年5月と1999年8月に実施し、回答率はそれぞれ82.5%、95.7%であった。第1回の予後調査で回答が得られなかった患者、全国疫学調査時点の血清クレアチニン値が不明の患者などを除外し、2,452人を最終的な追跡対象者とした。今回の調査は、すでに死亡や慢性透析療法への導入が判明した者などを除く2,285人を対象とし、2002年11月より開始した。予後調査は3回とも主治医への患者個人票の郵送により行った。本予後調査の実施については、京都大学医学研究科医の倫理委員会および順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得た。

**統計学的解析** 予後因子の解析では慢性透析療法導入をエンドポイントとした。全国疫学調査時点を観察開始に、透析導入、死亡または最終予後確認時点を観察終了とし、全国調査時の所見による群別の7年累積透析導入率をKaplan-Meier法により求めた。また比例ハザードモデルを用いて、群別の透析導入ハザード比も算出した。

予後予測スコアは、比例ハザードモデルによる多変量解析で有意であった要因に性・年齢を加えたモデルにもとづき作成した。このモデルでは共変量が $X_1, X_2, \dots, X_n$ である患者の、観察開始からの時刻 $t$ における腎生存率(=1-累積透析導入率)の期待値 $S(t)$ は

$$S(t) = \{S_0(t)\} \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n) \quad (1)$$

で表される。ここで $S_0(t)$ は基準生存関数(baseline survivor function)、 $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ はモデルから推定される係数( $\exp(\beta_1), \exp(\beta_2), \dots, \exp(\beta_n)$ はハザード比)である<sup>8,9)</sup>。

実際のスコア作成にあたっては患者を各予後要因で層化し、ダミー変数(0または1)を用いたモデルを適用して $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ を推定した。スコア使用時の計算を容易にするため $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ を10倍した後、四捨五入により整数化して予後要因別のスコアとした。またダミー変数によるモデルでは、各要因の区切り値前後でスコアが大きく変化するため、線形補間による平滑化を

行った。以上の結果、ある患者の予後要因別スコアを合計(「合計スコア」)することにより $10 \times (\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)$ が容易に算出され、これに対応する透析導入リスク $1-S(t)$ が式(1)により推定できる。基準生存関数 $S_0(t)$ は、SAS(Statistical Analysis System)のPHREG procedure、BASELINE statementにより、product-limit法を用いて推定した<sup>10)</sup>。さらに予後予測スコアのデータへの適合度を検討するため、7年間の予測透析導入リスクで対象者を群別し、各群の累積透析導入率をKaplan-Meier法にて算出した。

## 結果

2003年2月までに2,133人分の予後調査票が返送され(回答率93.3%)、追跡データの更新が可能であった。追跡対象者のうち、透析導入の有無または最終予後確認時点が不明の183人を除く2,269人を分析対象とした。表1に分析対象者の性年齢分布を示す。患者数は男女ほぼ同じで、年齢分布は15-24歳、40-49歳をピークとする二峰性である。分析対象者の平均年齢±標準偏差は34.4±15.7歳、平均観察期間±標準偏差は63.1±29.3カ月であった。

表1 分析対象者の性年齢分布

年齢 (歳)	男		女	
	N	%	N	%
0-4	1	0.1	0	0.0
5-9	12	1.0	22	2.0
10-14	64	5.5	111	10.1
15-19	151	13.0	165	14.9
20-24	157	13.5	119	10.8
25-29	134	11.5	90	8.2
30-34	125	10.7	79	7.2
35-39	90	7.7	73	6.6
40-44	111	9.5	101	9.1
45-49	119	10.2	125	11.3
50-54	86	7.4	85	7.7
55-59	50	4.3	68	6.2
60-64	36	3.1	34	3.1
65-69	16	1.4	22	2.0
70-74	7	0.6	8	0.7
75-79	6	0.5	0	0.0
80-	0	0.0	2	0.2
合計	1165	100.0	1104	100.0

表2 全国調査時（腎生検は初回時）の所見と慢性透析療法導入リスクとの関連

	N	観察 人年	透析 導入 例数	7年累積 透析導入率		ハザード比 (HR)				
				%	95% CI	単変量解析		多変量解析		
						HR	95% CI	HR	95% CI	
性別										
女	1165	6315.2	76	8.2	6.3-10.0	1.00		1.00		
男	1104	5608.3	131	15.2	12.7-17.7	1.93	1.46-2.57	0.75	0.51-1.09	
							p<0.0001		p=0.13	
年齢 (歳)										
-19	526	2526.5	10	2.9	1.0-4.8	1.00		1.00		
20-29	500	2475.4	32	8.7	5.8-11.7	3.29	1.62-6.70	1.28	0.51-3.24	
30-39	367	2041.5	29	9.4	6.1-12.6	3.66	1.79-7.52	0.63	0.24-1.64	
40-49	456	2601.6	57	14.7	11.1-18.2	5.67	2.89-11.1	0.73	0.29-1.80	
50-59	289	1570.1	53	20.6	15.4-25.8	8.70	4.43-17.1	0.80	0.32-1.99	
60-	131	708.4	26	23.3	15.3-31.4	9.44	4.55-19.6	0.76	0.29-2.04	
							trend p<0.0001		trend p=0.41	
初回腎生検の時期 (年)										
1994-1995	479	2525.8	31	8.5	5.5-11.5	1.00		1.00		
1992-1993	594	3059.0	54	12.2	9.1-15.4	1.44	0.92-2.23	1.30	0.74-2.27	
1990-1991	402	2050.5	41	12.4	8.8-16.0	1.62	1.02-2.58	1.75	0.98-3.12	
1988-1989	287	1609.4	26	10.4	6.4-14.4	1.32	0.78-2.22	1.31	0.69-2.48	
1987年以前	469	2450.1	53	14.2	10.5-17.8	1.76	1.13-2.74	1.21	0.69-2.13	
							trend p=0.033		trend p=0.60	
収縮期血圧 (mmHg)										
<119	812	4259.8	26	4.6	2.8-6.4	1.00		1.00		
120-139	845	4577.9	79	11.5	9.0-14.0	2.84	1.82-4.42	1.32	0.79-2.23	
140-159	344	1785.4	63	22.3	17.3-27.2	5.79	3.67-9.15	1.43	0.82-2.49	
160-	70	298.4	21	33.9	21.9-45.9	11.5	6.48-20.5	2.62	1.33-5.18	
							trend p<0.0001		trend p=0.014	
拡張期血圧 (mmHg)										
<69	663	3399.3	15	3.2	1.5-4.8	1.00				
70-79	594	3205.7	40	9.4	6.5-12.2	2.85	1.58-5.16			
80-89	516	2831.0	67	15.1	11.7-18.5	5.41	3.09-9.48			
90-99	231	1163.8	55	27.3	21.0-33.6	10.8	6.08-19.0			
100-	66	316.7	12	21.6	10.6-32.7	8.65	4.05-18.5			
							trend p<0.0001			
尿蛋白										
(-), (±)	827	4284.8	4	0.7	0.0-1.5	1.00		1.00		
(+)	528	2952.8	25	6.4	3.9-8.9	9.12	3.18-26.2	2.97	0.86-10.3	
(++)	484	2557.5	73	18.3	14.4-22.2	30.7	11.2-83.8	7.41	2.23-24.6	
(+++)	330	1619.2	89	30.9	25.4-36.5	58.7	21.6-160	11.0	3.28-36.6	
							trend p<0.0001		trend p<0.0001	
尿潜血 (赤血球数/HPF)										
0	578	2949.7	20	4.9	2.7-7.0	1.00		1.00		
1-29	1238	6531.3	147	14.7	12.4-17.0	3.33	2.09-5.31	3.65	2.02-6.60	
30-	363	1979.5	24	7.9	4.8-10.9	1.80	0.99-3.25	1.37	0.65-2.89	
							trend p=0.024		trend p=0.58	

表2 (つづき) 全国調査時(腎生検は初回時)の所見と慢性透析療法導入リスクとの関連

	N	観察 人年	透析 導入 例数	7年累積 透析導入率		ハザード比 (HR)			
				%	95% CI	単変量解析		多変量解析	
						HR	95% CI	HR	95% CI
<b>血清総蛋白 (g/dl)</b>									
7.5-	448	2385.7	11	3.7	1.5-5.9	1.00		1.00	
7.0-7.4	758	3991.8	43	7.7	5.5-10.0	2.33	1.20-4.52	1.50	0.67-3.33
6.5-6.9	678	3663.8	69	12.6	9.7-15.4	4.08	2.16-7.71	1.71	0.79-3.71
6.0-6.4	243	1228.2	50	23.9	17.8-29.9	8.78	4.57-16.9	1.71	0.77-3.76
-5.9	76	349.8	28	40.2	28.4-52.0	17.3	8.61-34.7	3.20	1.33-7.74
						trend p<0.0001		trend p=0.019	
<b>血清アルブミン (g/dl)</b>									
4.4-	822	4289.0	27	4.8	3.0-6.7	1.00			
4.2-4.3	434	2341.0	21	6.7	3.9-9.6	1.43	0.81-2.53		
4.0-4.1	360	2042.5	38	12.3	8.5-16.0	2.98	1.82-4.87		
3.8-3.9	228	1204.5	36	18.2	12.6-23.7	4.75	2.89-7.83		
-3.7	227	1110.7	70	34.7	27.9-41.5	10.0	6.41-15.6		
						trend p<0.0001			
<b>血清クレアチニン値の逆数 (1/[mg/dl])</b>									
0.80-	1881	10197.2	32	2.5	1.6-3.4	1.00		1.00	
0.60-0.79	205	1142.0	45	25.9	19.2-32.6	12.6	7.99-19.8	6.62	3.62-12.1
0.40-0.59	113	464.3	70	68.5	59.2-77.8	49.6	32.6-75.4	23.6	13.1-42.4
-0.39	70	120.0	60	90.1	82.4-97.8	175	113-272	110	56.1-215
						trend p<0.0001		trend p<0.0001	
<b>初回腎生検所見</b>									
予後良好群	514	2591.1	8	2.7	0.8-4.7	1.00		1.00	
予後比較的良好群	698	3772.5	21	3.9	2.2-5.6	1.81	0.80-4.09	0.89	0.34-2.33
予後比較的不良群	688	3822.7	83	14.4	11.4-17.4	7.07	3.42-14.6	1.69	0.71-4.04
予後不良群	212	954.3	80	43.2	35.9-50.6	27.1	13.1-56.0	2.57	1.04-6.33
						trend p<0.0001		trend p=0.0007	

1995年1月以降に、207人の慢性透析療法への新規導入が確認された。また透析導入なく死亡した症例が16例報告された。尿蛋白が(-)または(±)、血清クレアチニン値が1.25mg/dl以下(値の逆数は0.80以上)、あるいは初回腎生検所見が予後良好群に分類された場合の7年累積透析導入率は低く、それぞれ0.7%、2.5%、2.7%であった(表2)。これに対し、血清クレアチニン値が上昇している場合の7年累積透析導入率は高く、血清クレアチニン値が2.50mg/dlを超える場合で90.1%、1.68-2.50mg/dlで68.5%であり、1.26-1.67mg/dlでも25.9%に達した。初回腎生検所見が予後比較的良好群、予後比較的不良群、予後不良群に分類された場合の7年累積導入率はそれぞれ3.9%、14.4%、43.2%であった。

比例ハザードモデルによる多変量解析で

は、収縮期血圧高値、高度蛋白尿、血清総蛋白低値、血清クレアチニン値高値、重症度の高い初回腎生検所見、が独立の予後不良要因として挙げられた。尿潜血については軽度(赤血球30/HPF未満)の場合でとくにハザード比が高値であった(表2)。

上記多変量解析による独立の予後要因に、性、年齢を加えた各要因について、表3に示す予後要因別スコアが算出された。4、7年後の基準生存関数値はそれぞれ0.9995502565、0.9988769984と推定され、これから「合計スコア」別の透析導入リスクの予測値を算出した(表4)。たとえば「合計スコア」が50の場合、7年間の透析導入リスクは、

$(1 - (0.9988769984)^{\exp(50/10)}) \times 100 = 15.4$  (%)と予測された。

表3 予後要因別スコア

性	年齢		収縮期血圧 (mmHg)				
女	0	≤21	0	47-53	-3	≤121	0
男	-2	22-23	1	54-58	-2	122-124	1
		24-26	2	≥59	-3	125-127	2
		27	1			128-144	3
		28	0			145-151	4
		29-30	-1			152	5
		31	-2			153-154	6
		32-33	-3			155	7
		34	-4			156-157	8
		35-38	-5			158	9
		39-46	-4			≥159	10

尿蛋白	尿潜血 (RBC/HPF)		血清総蛋白 (g/dl)		初回腎生検 所見		
(-), (+)	0	0	0	≥7.5	0	予後良好群	0
(+)	11	1-29	12	7.4	2	予後比較的 良好群	-1
(++)	20	≥30	3	7.3	3	予後比較的 不良群	6
(+++)	24			6.9-7.2	4	予後不良群	9
				6.3-6.8	5		
				6.2	6		
				6.1	9		
			≤6.0	12			

血清クレアチニン (mg/dl)							
≤1.25	0	1.37	13	1.66-1.69	25	2.15-2.17	37
1.26	1	1.38	14	1.70-1.73	26	2.18-2.20	38
1.27	2	1.39	15	1.74-1.78	27	2.21-2.23	39
1.28	3	1.40	16	1.79-1.83	28	2.24-2.26	40
1.29	5	1.41	17	1.84-1.88	29	2.27-2.30	41
1.30	6	1.42-1.43	18	1.89-1.94	30	2.31-2.33	42
1.31	7	1.44-1.46	19	1.95-2.00	31	2.34-2.37	43
1.32	8	1.47-1.50	20	2.01-2.02	32	2.38-2.41	44
1.33	9	1.51-1.53	21	2.03-2.05	33	2.42-2.45	45
1.34	10	1.54-1.57	22	2.06-2.08	34	2.46-2.49	46
1.35	11	1.58-1.61	23	2.09-2.11	35	≥2.50	47
1.36	12	1.62-1.65	24	2.12-2.14	36		

RBC/HPF: red blood cells per high-power field.

図1には7年間の予測透析導入リスク別に、実際の腎生存率曲線を示した。7年間の予測透析導入リスクが0.0-0.9% (スコア21以下)、1.0-4.9% (同22-38)、5.0-19.9% (同39-52)、20.0-49.9% (同53-64)、50.0-100.0% (同65以上)の患者における、実際の7年累積透析導入率はそれぞれ0.2% (95%信頼区間0.0-0.7%)、2.4% (0.8-3.9%)、12.2% (7.2-17.3%)、40.2% (27.7-52.6%)、80.8% (73.3-88.3%)で、予後予測スコアのデータへの適合は良好であった。

### 考 察

平成11年度の本研究班での報告と同様<sup>4)</sup>、今回の予後調査で明らかにされたIgA腎症の予後要因の多くは、これまでの研究成績と一致するものであった。ただし多変量解析によるハザード比は、4年間の追跡調査の場合<sup>4)</sup>と比較して、血清クレアチニン値および尿潜血については低かったのに対し、尿蛋白については今回の方がむしろ高く、短期予後と長期予後では各予後要因の重要性が異なることが示唆された。また多変量解析においては、初回腎生検所見の予後良



表4 「合計スコア」別の4ないし7年間の慢性透析療法導入リスク予測値

合計 スコア	予測値(%)		合計 スコア	予測値(%)		合計 スコア	予測値(%)		合計 スコア	予測値(%)	
	4年間	7年間		4年間	7年間		4年間	7年間		4年間	7年間
-8	0.0	0.1	19	0.3	0.7	46	4.4	10.6	73	48.6	81.0
-7	0.0	0.1	20	0.3	0.8	47	4.8	11.6	74	52.1	84.1
-6	0.0	0.1	21	0.4	0.9	48	5.3	12.8	75	55.7	86.9
-5	0.0	0.1	22	0.4	1.0	49	5.9	14.0	76	59.3	89.4
-4	0.0	0.1	23	0.4	1.1	50	6.5	15.4	77	63.0	91.6
-3	0.0	0.1	24	0.5	1.2	51	7.1	16.8	78	66.6	93.6
-2	0.0	0.1	25	0.5	1.4	52	7.8	18.4	79	70.3	95.2
-1	0.0	0.1	26	0.6	1.5	53	8.6	20.2	80	73.8	96.5
0	0.0	0.1	27	0.7	1.7	54	9.5	22.0	81	77.3	97.5
1	0.0	0.1	28	0.7	1.8	55	10.4	24.0	82	80.6	98.3
2	0.1	0.1	29	0.8	2.0	56	11.5	26.2	83	83.6	98.9
3	0.1	0.2	30	0.9	2.2	57	12.6	28.5	84	86.5	99.3
4	0.1	0.2	31	0.99	2.5	58	13.8	31.0	85	89.0	99.6
5	0.1	0.2	32	1.1	2.7	59	15.1	33.6	86	91.3	99.8
6	0.1	0.2	33	1.2	3.0	60	16.6	36.4	87	93.3	99.9
7	0.1	0.2	34	1.3	3.3	61	18.2	39.4	88	94.9	99.9
8	0.1	0.2	35	1.5	3.7	62	19.9	42.5	89	96.3	100.0
9	0.1	0.3	36	1.6	4.0	63	21.7	45.8	90	97.4	100.0
10	0.1	0.3	37	1.8	4.4	64	23.7	49.1	91	98.2	100.0
11	0.1	0.3	38	2.0	4.9	65	25.9	52.6	92	98.8	100.0
12	0.1	0.4	39	2.2	5.4	66	28.2	56.2	93	99.3	100.0
13	0.2	0.4	40	2.4	6.0	67	30.6	59.9	94	99.6	100.0
14	0.2	0.5	41	2.7	6.6	68	33.2	63.5	95	99.8	100.0
15	0.2	0.5	42	3.0	7.2	69	36.0	67.2	96	99.9	100.0
16	0.2	0.6	43	3.3	7.9	70	38.9	70.8	97	99.9	100.0
17	0.2	0.6	44	3.6	8.7	71	42.0	74.4	98	100.0	100.0
18	0.3	0.7	45	4.0	9.6	72	45.3	77.8	≥99	100.0	100.0

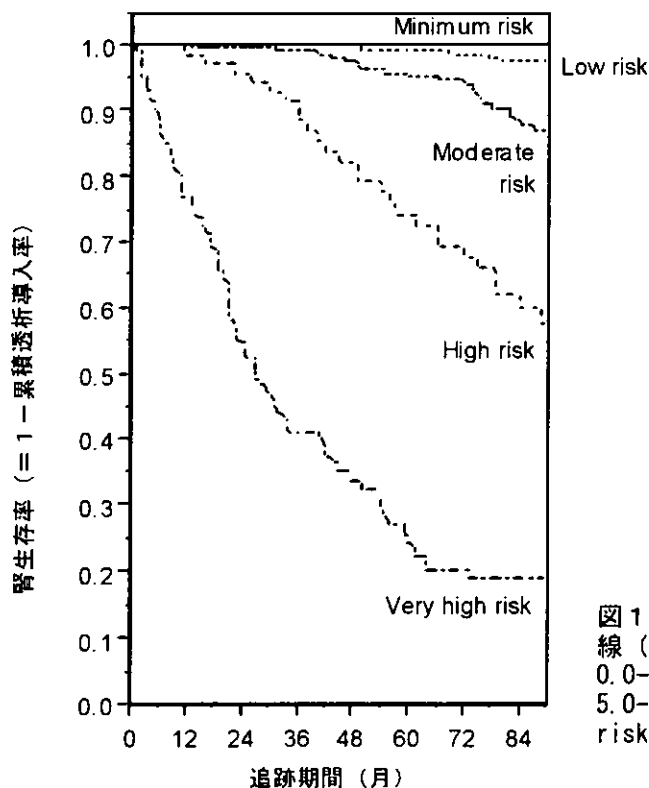


図1 7年間の予測透析導入リスク別、腎生存率曲線 (7年間の予測透析導入リスク: Minimum risk = 0.0-0.9%、Low risk = 1.0-4.9%、Moderate risk = 5.0-19.9%、High risk = 20.0-49.9%、Very high risk = 50.0-100.0%)

好群と予後比較的良好群の腎機能予後の差は明確ではなく、腎生検分類の改善が必要と考えられた。

比例ハザードモデルにもとづく予後予測スコアは、対象者の腎機能予後をよく反映していたが、スコア表の臨床での利用には以下の限界に注意が必要と考えられる。

第1に7年間を超える透析導入リスクは予測できない。今後、より長期にわたる予後予測を可能にするため、10年間まで追跡期間を延長する予定である。第2に、この予測スコアを本調査の対象と大きく異なる集団（たとえば外国の患者集団）に適用するためには、別に妥当性の検討が必要かもしれない。第3の限界は治療の影響がこのシステムでは考慮されていないことである。

しかし比例ハザードモデルを用いた予後予測スコアは、予後因子に関する分析結果をそのまま活用して作成でき、ある患者がエンドポイントを生じるリスクを、予後因子に関する情報から定量的に予測しうる利点があり、予後調査一般に広く応用可能であると考えられる。

## 謝 辞

本予後調査の実施にあたり、ご多忙の中、回答をお寄せいただいた先生方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) D'Amico G : Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis*, 2000 ; 36 (2) : 227-237.
- 2) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M, et al : Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis*, 1997 ; 29 (4) : 526-532.
- 3) 若井建志, 川村孝, 玉腰暁子, 他 : IgA腎症患者の予後調査-2年間の追跡成績・最終報告-. 厚生省特定疾患に関する疫学研究班 平成10年度研究業績集, 1999 ; 161-169.
- 4) 若井建志, 玉腰暁子, 林櫻松, 他 : IgA腎症患者の予後調査-4年間の追跡成績-. 厚生科学特定疾患の疫学に関する研究班 平成11年度研究業績集, 2000 ; 127-135.
- 5) 若井建志, 玉腰暁子, 大野良之, 他 : 予後調査成績にもとづくIgA腎症予後予測スコアの作成. 厚生科学特定疾患の疫学に関する研究班 平成13年度研究業績集, 2002 ; 226-232.
- 6) 千田雅代, 川村孝, 玉腰暁子, 他 : IgA腎症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成7年度研究業績集, 1996 ; 73-77.
- 7) 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班・IgA腎症分科会 : IgA腎症予後判定基準. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班 平成4年度業績集, 1993 ; 4-5.
- 8) Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W, et al : Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1986 ; 29 (2) : 549-556.
- 9) Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, et al : Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis*, 1991 ; 18 (1) : 12-19.
- 10) The PHREG procedure. SAS Institute Inc. (ed) , SAS/STAT software: changes and enhancements through release 6.12. SAS Institute Inc., Cary, NC. 1997 ; 871-948.

# 特発性心筋症予後調査の進捗状況

中川 秀昭、三浦 克之、曾山 善之（金沢医科大学・公衆衛生学）、  
松森 昭（京都大学大学院・医学研究科・循環病態学）、  
北畠 顕（北海道大学大学院・医学研究科・循環病態学）、  
稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）

## 研究要旨

わが国における特発性心筋症の予後および予後規定要因を明らかにすることは大変重要である。本研究では、1999年に特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査の2次調査（臨床疫学像調査）において調査された1998年受診の特発性心筋症患者（計約4000例）を対象として、2003年末現在（約5年後）の予後調査を実施する。研究計画は疫学研究倫理指針に則り、倫理審査委員会の承認を得る。個人情報保護の観点から匿名化した調査を行う。2003年12月現在、1999年調査に協力した全国246診療科に対して実施可能性調査を行っている。今後、わが国の本症患者を代表する予後を明らかにし、予後規定要因について詳細に解析する。

## 緒言

特発性心筋症は原因不明の心筋疾患であり、重症例では心臓移植の対象にもなる。わが国における特発性心筋症患者の予後については、厚生省特発性心筋症研究班が1983年に報告して以来<sup>1)</sup>、全国規模でわが国を代表するデータを示したものはなかった。しかしここ20年来のわが国での本症患者の予後の改善の有無を、病院規模などによる偏りを除いた全国レベルでの調査で明らかにしたものはなかった。また、わが国における本症患者の予後規定要因を明らかにすることも必要である。

全国患者数推定および臨床疫学像を明らかにするために1999年に厚生省特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査では、2次調査において4000例以上の本症患者の検査・治療等の諸データが得られている<sup>2)6)</sup>。2003年末にて調査実施後5年を経過するにあたり、2次調査報告症例を対象とした5年後の予後調査を計画したので、計画の詳細と進捗状況を報告する。

## 対象と方法

## 1. 対象

1999年に厚生省特定疾患の疫学研究班と特発性心筋症研究班（臨床班）が共同で実施した特発性心筋症全国疫学調査の第2次調査（臨床疫学像調査）において調査された1998年受診の特発性心筋症(CM)症例を対象とし、2003年末現在の予後を確認する。特発性心筋症の3型（拡張型、肥大型、拘束型）それぞれの報告症例数は以下の通りである。

拡張型心筋症(DCM)	1932例	約220診療科
肥大型心筋症(HCM)	2134例	約210診療科
拘束型心筋症(RCM)	26例	20診療科

## 2. 実施可能性調査

予後調査への協力可能性調査を郵送にて各2次調査報告医療機関宛てに行う。未回答機関に対しては催促を1回行う。

各医療機関に対しては調査方法の説明と該当症例数、前回報告担当者名を提示する。

## 3. 本調査

実施可能性調査で協力を表明した医療機関に対し郵送にて1999年報告症例の予後調査を実施する。

調査は2004年1月を目途に2003年末現在の予後を確認する。調査項目は高い協力率・回収率を得るため、予後を知るための必要最小限にとどめて以下の項目とする。

- ①最終生存確認年月
- ②生死の別
- ③死亡している場合は死因
- ④転院者・通院中止者の住所（住民基本台帳、住民票を利用したの生死の確認のため）

## 4. 倫理審査委員会の承認

研究全体として、以下の2施設における倫理審査委員会の審査を経る。

- ①特定疾患の疫学調査研究班における特発性心筋症予後調査主任研究者の中川秀昭が所属する金沢医科大学倫理委員会
- ②特発性心筋症調査研究班（臨床班）の予後調査主任研究者である松森昭が所属する京都大学倫理委員会

## 5. 個人情報保護などの倫理的配慮

本調査では、1999年に全国患者数を把握するために実施した全国疫学調査の2次調査資料報告症例について予後調査を実施する。但し、この2次調査は臨床疫学実態を把握することを目的に調査を実施しており、予後調査を目的としていない。また、予後調査の実施に当たっては報告医療機関からの予後情報の提供を受けなければならない。その場合医療機関では患者本人からインフォームドコンセントをとることが原則であるが、調査から5年を経過しており、かつ多人数を対象としているため、現時点で対象者全員からインフォームドコンセントをとるのは大変困難である。しかし一方で本症の正確な予後と予後規定要因を明らかにすることの公衆衛生学的意義は大きい。

そこで「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省、2002.6.17）に基づいて、以下のような倫理的配慮を実施する。

### 1) 倫理審査委員会の承認（倫理指針11(1)）

研究全体の実施計画に関して、研究を遂行する金沢医科大学、京都大学の2大学倫理委員会の承認を得る。

### 2) 資料の匿名化（倫理指針11(2)）（図1）

現在2次調査票は、個人が特定できる医療機関名、患者氏名、生年月日、住所都道府県、カルテ番号などのファイルAと、個人の特定できる情報を切り離した臨床症状に関するファイルBとに分